

# EFFEKTEN AV THYMEKTOMI VED MYASTHENIA GRAVIS.

S.J.N. ROGNERUD

## ABSTRACT

**Background:** There have only been retrospective uncontrolled studies of the effect of thymectomy on Myasthenia gravis (MG); Most of them show a positive effect, but the indication for operation is under discussion. **Objective:** To study the effect of thymectomy in MG. **Material and methods:** Questionnaire and investigation of patient records from 38 patients treated with thymectomy at Rikshospitalet with MG between 1980 and 2002, and still alive. **Results:** All symptoms showed a 10-45% reduction in number of patients experiencing the symptom. Employment status increased from 23% to 46%. On a visual analogue scale (VAS) ranging from -2 to 10, the subjective effect was scored 5,8, long term effect 6,1, and the satisfaction all in all 6,7. The average cholinesterase inhibitor dose was reduced by 75%. The average corticosteroid dose increased with 75%, but comparing the group of patients using corticosteroids before and those using it after thymectomy, the dose was reduced by 63%. One patient became symptom free and 71% of patients showed improvement. Histology of thymus influenced the result. No correlation was observed between outcome and antibody concentration, duration of disease, patient age and hyperplasi. Male patients and patients with normal thymus histology achieved the greatest improvement. **Conclusions:** Thymectomy is effective in MG. The least effect was recorded in patients with thymoma. Antibody concentration, duration of disease, hyperplasi, patient's age and female gender didn't influence the outcome. Male gender and normal histology are potential predictors of positive outcome, and are together with thymoma indications for thymectomy.

## GENERELT

Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun sykdom som forekommer i alle aldre. Den er klinisk karakterisert av kraftnedsettelse og økt tretthet av voluntære muskler. Noe som forverres eller fremprovoseres ved gjentatte kontraksjoner, og forbedres etter noen minutters hvile, og skyldes svikt i den neuromuskulære transmisjonen [1,2,3,4]. "gravis" skal benevne den alvorlige og livstruende naturen av sykdommen [5]. Symptomene begynner ofte snikende. Over halvparten har i starten kun okulære symptomer, som ptose og diplopi. Dette kan opptre periodevis og spesielt være plagsomt om kvelden. En kan også i starten merke lette taleproblemer etter lengre tale, og ukarakteristisk tretthet. I løpet av det første året vil 80-86% få generaliserte symptomer. Den vanligste plagen er generalisert eller ekstrem svakhet, deretter okulære symptomer og svelgeproblemer. Symptomene fra ekstremitetsmuskulaturen er oftest mest uttalt proksimalt. Det kan også komme redusert mimikk, problemer med å lukke øynene, og tyggeproblemer. I tillegg kan det forekomme respirasjonsproblemer, spesielt ved luftveisinfeksjoner med sekretstagnasjon på grunn av sviktende hoste [6]. En sjelden gang kan det ses lett muskelatrofi, men senerefleksene og de autonome og sensoriske funksjonene er ikke affisert. Forløpet varierer fra person til person, og er svingende hos samme individ, ofte mer

alvorlig ved thymom [2]. Det virker imidlertid som om ødeleggelsen av acetylcholinreseptorene (AChR) ikke progredierer etter de første 1-3 årene, og at alvorlighetsgraden dermed avgjøres i denne perioden. Med tiden forbedres over halvparten, men spontan og blivende remisjon ses ytterst sjelden [2,7].

De viktigste undersøkelsene er repetitiv stimulering før og etter i.v. kolinesterasehemmer, singel-fiber-EMG, og måling av AChR antistoffer i blodet [2]. Når diagnosen er stilt, burde en så tidlig som mulig ta en CT thorax for å se etter thymom. Selv om undersøkelsen ikke er spesielt sensitiv er den det beste vi foreløpig har [8].

### **PATOGENESE**

70-90% har IgG antistoffer mot den postsynaptiske nikotin AChR mellom nerve og muskel. Antistoffene og komplement bindes til reseptoren og fører til hurtig nedbryting og reduserer antall funksjonelle reseptorer, samtidig som de blokkerer interaksjonen med acetylcholin. Dette er imidlertid ikke den eneste patologiske prosessen [1,2,8,3,9]. Noen har i tillegg antistoffer mot titin og ryanodine reseptorer (RyR), noe som spesielt gjelder ved thymom, sen debut og alvorlig forløp. Det har vist seg at sent debuterende MG er en immunologisk heterogen gruppe [10], og at det er ulik patogenese, prognose og terapeutisk respons ved MG med tidlig (<50 år) og sen debut [1].

Årsaken til antistoffdannelsen relateres til thymus, men perifere B-lymfocytter stimuleres tidlig til antistoffdannelse, slik at antistoff titeret holder seg høyt lenge etter thymektomien [2]. Thymus sin rolle i patogenesen er imidlertid ikke helt klarlagt [8]. I følge Berrih-Akin et al. [9], har en fire mulige mekanismer: 1) En type thymus celler likner embryologiske muskel celler, og har AChR. Ettersom det er T-lymfocytter under modning i nærheten, kan dette føre til autosensitivisering, og stimulerte T-lymfocytter slipes ut i det perifere blod. 2) Unormale thymus B-lymfocytter produserer selv acetylcholin antistoffer. 3) Thymus produserer en unormal andel T-lymfocytt undergrupper, slik at en får en øket T4:T8 ratio. 4) Thymus hormonet thymopoietin, som finnes i økte nivåer ved MG, bindes til AChR og negativt modulerer den neuromuskulære transmisjonen.

### **EPIDEMIOLOGI**

MG er en sjelden sykdom, men det er noe variasjon i prevalensen i ulike epidemiologiske studier. Den høyeste er fra Virginia i 2004 på 20,4:100 000 [5], mens Michigan i 1993 hadde en prevalens på 1,3:100 000 [8]. Det er kun en studie fra Skandinavia i senere tid. Denne har funnet at prevalensen i Stockholm i 2002 var 14,1:100 000, med en kvinne:menn ratio på 1,7:1. Prevalensen varierer noe i ulike aldersgrupper. For voksne varierer den mellom 8,0 og 49,7 : 100 000, høyest for de mellom 75 til 84 år. Gjennomsnittsalder ved debut rapporteres noe varierende [4,7], men i Sverige er den på 40,2 år, noe lavere for kvinner (34,9 år), enn for menn (48,5 år), med det vanligste tidsrommet mellom 20 og 40 år [4]. Det er en topp for kvinner mellom 15 og 34 år, mens mennene tenderte til to topper, en mellom 15 og 19 år og en mellom 55 og 74 år. I Sverige er kvinne:menns ratioen 2,6:1 mellom 10 og 45 år, mens den er 1,4:1 over 45 år [4], men et vanlig funn er at sykdommen er hyppigere hos menn etter 50 års alderen [2,7].

De epidemiologiske studiene viser et mønster av økende insidens og prevalens. Prevalensen var fire ganger høyere i 1990 enn i 1950. I 1984 kom Storm-Mathisen frem til at prevalensen i Norge var 9,0:100 000. Årsakene til denne økningen kan være økt diagnostisering ved lette symptomer, tester med høyere sensitivitet og spesifisitet, bedre prognose på grunn av bedre behandling, og økning i risikopopulasjonen på grunn av aldrende befolkning [5,4].

## **BEHANDLING**

Kolinesterasehemmer var den første behandlingen som kom [7]. Dette er nå førstevalget, og i lette tilfeller den eneste behandlingen [2]. Før 1960 var det over 30% dødelighet, og sykdommen førte med seg betydelig invalidisering. Dette bedret seg da det ble bedre behandling for respirasjonssvikt og infeksjoner, og enda større fremgang ble det da immunmodulerende behandling kom. Selv om majoriteten i dag lever uten funksjonshemninger og dødeligheten er nær null, er MG fortsatt en livstruende sykdom [4,11].

Mellom 23-57% av pasientene thymektomeres, noe flere kvinner enn menn [4,7], og flest mellom 15 og 50 år. Det er likevel ikke enighet om indikasjonene for operasjon, samtidig som disse pasientene krever helt spesiell oppfølging perioperativt. Imidlertid ser det ut til at jo mindre thymus vev som etterlates, jo bedre blir resultatet [12].

Kortikosteroider kom i bruk på 1970-tallet [7], og brukes nå når en ikke kommer i mål med kolinesterasehemmer, og eventuelt thymektomi. Spesielt diplopi kan være refraktær mot kolinesterasehemmer. Oftest bruker en kortikosteroider og kolinesterasehemmer i kombinasjon, og doserer kortikosteroidene annenhver dag for å redusere bivirkningene [2]. Dersom en fortsatt ikke får tilfredsstillende sykdomskontroll benyttes annen immunsuppressiv behandling, som azathioprin og ciklosporin [13]. Den immunsuppressive behandlingen reduserer antistoff titeret [3].

Plasmaferese brukes i kliniske situasjoner der det er nødvendig med rask kontroll over de myastene symptomene [14], som før thymektomi, ved myastene kriser, alvorlige symptomer eller rask forverring, alvorlige okulære symptomer og ved manglende effekt av annen behandling [13,14]. Dette fjerner autoimmunt aktive proteiner, hovedsakelig AChR antistoffer [3,13], men bør kombineres med immunsuppresjon for ikke å fremprovosere økt antistoff produksjon [2]. Det blir kun en kortvarig bedring, men dette er en rask måte å fjerne symptomer på [14]. En liten andel får behov for kronisk utskiftning [13,14]. Intravenøse immunoglobuliner (i.v. Ig) brukes som andrelinjeterapi ved kriser hos pasienter med alvorlig kraftløshet som dårlig kontrolleres med annen medikasjon, eller som et raskere alternativ til plasmaferese. Den terapeutiske virkningen er kompleks. Noe av virkningene som er av betydning ved MG, er supprimering av antistoff produksjonen, redusert komplement binding og hemmet MAC (membrane attack complex) dannelse [15].

## **THYMEKTOMI**

Manifestasjonene av MG ble beskrevet av T. Willis i 1672 [7], sammenhengen mellom thymus og MG ble påpekt av C. Weigert i 1901 [16], og i 1934 kom kolinesterasehemmere for diagnostikk og behandling [7]. I 1939 rapporterte Blalock et al. remisjon av generalisert MG hos en ung jente etter fjerning av en cystisk rest av en nekrotisk thymus tumor [17]. Etter dette utførte de thymektomi på pasienter med MG uten thymom. De fant da thymus hyperplasi, og det kom en forbedring hos minst halvparten av pasientene [18]. I 1950-årene ble thymektomi introdusert som behandling av MG [10].

Det har nå kommet litt over 20 casekontrollerte studier på effekten av thymektomi ved MG uten thymom, og disse har gitt opphav til over 30 artikler [19]. Enda flere blir det når en tar med de studiene som inkluderer thymektomi ved thymom. I tillegg er det gjennomført flere retrospektive, men ukontrollerte studier på området [20]. Prospektive randomiserte studier har vært forsøkt organisert, men har ikke blitt gjennomført. De fleste av de retrospektive studier vi har, viser at thymektomi ved MG har terapeutisk effekt [9,12]. Kun én studie har kommet med negative data [7]. Vi kjenner imidlertid ikke det naturlige forløpet og dødeligheten uten medikasjon [7], men data kan tyde på at uten behandling er mortaliteten over 30% slik den var før 1960-tallet [4,11]. Hvilke pasientgrupper operasjon er indisert for, optimalt tidspunkt for operasjon og hvilke thymektomi teknikk som er å foretrekke, er nå under stor debatt [8,12,16,20], og det har kommet noen detaljerte studier [8,16] for å finne preoperative faktorer som

kan predikere langtidsutfallet. Ut i fra dataene som foreligger, kan vi imidlertid ikke slutte at den positive effekten er endelig etablert [19].

### **MÅLET VED STUDIEN**

Vi ønsker derfor å undersøke effekten av thymektomi hos pasienter med MG. Dette vurdert av leger, og ettersom livskvaliteten ikke har vært i fokus i litteraturen [16], tar vi også med en vurdering fra pasienten selv.

## **MATERIALE OG METODE**

Undersøkelsen innebefatter alle pasienter som i tidsrommet 01.01.90 – 31.12.99 var innlagt eller var på poliklinisk konsultasjon ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet (RH) med diagnose MG. Som tidligere eller i dette tidsrommet var eller ble behandlet med thymektomi, og som var i livet ved studiestart høsten 2002. Disse ble identifisert gjennom søk i RHs arkiv ved hjelp av diagnosenavn og -koder. Det ble ikke tatt hensyn til thymektomi teknikk. Heller ikke det skifte som kom i håndteringen av sykdommen på 1970-tallet [22]. To pasienter som er operert før dette tidspunktet er derfor inkludert. Totalt fant vi 38 pasienter, som fikk hvert sitt nummer. Det ble innhentet godkjenning av "Regional Komité for medisinsk forsknings-etikk" og "Folkeregisteret".

Vi gikk deretter gjennom journalene pasientene hadde på RH. Vi registrerte deres kjønn, og alder da diagnosen ble stilt. Type MG de hadde ble delt inn i okulær eller generell. Tid fra diagnosen ble stilt til thymektomien ble utført ble notert. Det finnes ingen omfattende retningslinjer for evalueringen av thymus uten thymom [21]. Ut fra patologens beskrivelse, delte vi de histopatologiske funnene inn i thymom, hyperplasi, normal patologi og annet. Vi registrerte også annen autoimmun sykdom og malignitet, men kun de som var registrert på RH. Med få unntak var det kun AChR antistoffer som var målt, og dette derfor det eneste antistoffet vi registrerte titeret på før og etter thymektomien. Det var ikke mulig å registrere symptomene mer kvantitativt enn fravær eller tilstedeværelse fordi symptomene ikke var objektivt gradert i journalene. Det finnes ulike klassifiseringer, bl.a. har The Medical Scientific Advisory Board (MSAB) of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) kommet med anbefalinger til en kvantitativ score for sykdoms alvorlighet [21]. En annen inndeling, Osserman klassifiseringen, er mer brukt i litteraturen. Vi kunne dessverre ikke ta i bruk noen av disse ettersom vi hadde en retrospektiv studie, og ingen av disse klassifiseringene var brukt i journalene vi gjennomgikk. Tilstedeværelse eller ikke av redusert kraft; tretthet; ptose; diplopi; tale-, tygge-, hoste- og svelgeproblemer; redusert mimikk; symptomer fra ekstremitetene; ukarakteristisk tretthet; luftveisinfeksjon med problemer; og respirasjonssvikt før og etter thymektomien ble notert. Medikamenter som har relevans i dette studiet, er kolinesterasehemmer (Mestinon), kortikosteroider (Prednisolon), azathioprin (Imurel) og ciklosporin (Sandimmun). Type og dose før og etter thymektomien ble registrert. I tillegg ble behovet for plasmaferese, i.v. Ig, og strålebehandling før og etter thymektomien registrert.

MGFA påpeker at det er viktig å kartlegge livskvalitet [21]. Vi sendte derfor ut spørreskjema til pasientene for å få et mer subjektivt syn på effekten av thymektomien, og fange opp ting som nødvendigvis ikke hadde kommet frem i konsultasjon. Det ble spurt om pasientenes selvopplevde effekt og langtidseffekten uttrykt på en visuell analog skala (VAS) fra -2 til 10 der -2 var "verre/dårlig", 0 "ingen effekt" og 10 "veldig bra". Fordi sykemelding gir en god pekepinne på pasientenes funksjonsnivå, ble de spurt om de var sykemeldt før thymektomien, deretter om dette var på grunn av MG. Deretter om det samme etter operasjonen. Så skulle hengende øyelokk (ptose); dobbeltsyn (diplopi); taleproblemer; tygge- og svelgeproblemer; tretthet i armer og ben, graderes på samme VAS før og etter operasjonen. Deretter skulle de svare ja eller nei på om de hadde problemer med husarbeid eller trappegang før og etter

operasjonen. I forbindelse med kortikosteroid bruk, skulle de som doserte annenhver dag angi om de merket forskjell på "prednisolon dag" og "0 dag". Til slutt skulle de på samme VAS som tidligere angi hvor tilfredse de var alt i alt.

## RESULTATER

Blant de 38 pasientene var det 23 kvinner og 15 menn, altså 61% kvinner. Svarprosenten på spørreskjemaene ble 76% (29 stykker). Blant de ubesvarte var det en pasient som døde etter studiestart, i følge pårørende uten relasjon til MG. Hos to av pasientene var det spesielt lite journalopplysninger, men disse ble likevel ikke ekskludert, så der det fantes opplysninger ble disse brukt. 95% (36 stykker) hadde generaliserte symptomer. Hos en del av disse dominerte ptose og diplopi, og de generelle symptomene var lette og av mindre betydning. Kun 5% (2 stykker) hadde ren okulær MG.

### EPIDEMIOLOGI

**Tabell 1:** Journalopplysninger om gjennomsnittelig alder når diagnosen MG ble stilt, og tid fra diagnosen ble stilt til thymektomien ble utført oppgitt i gjennomsnitt og median.

	Alder ved diagnose (år)	Tid fra diagnose til thymektomi (år)	
		Gjennomsnitt	Median
<b>Alle</b>	38,8	1,7	0,9
<b>Uten thymom</b>	32,5		
<b>Thymom</b>	54,0	1,3	0,67
<b>Normal histologi</b>	36,5	2,0	1,3
<b>Hyperplasi</b>	29,6	1,6	0,83
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	60,6	1,6	1,0
<b>Kvinner</b>	38,8	1,8	0,83
<b>Menn</b>	38,8	1,7	1,3
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	37,0	0,28	0,29

Gjennomsnittsalderen ved diagnose var 38,8 år, med variasjon fra 1 år og 9 måneder til 71 år (tabell 1). En av pasientene var under 2 år, to under 16 år og fem under 20 år. Det ble ikke tatt hensyn til at to hadde juvenil MG, og det tyder ikke på at noen av disse verken hadde kongenital eller neonatal MG. En av pasientene var over 70 år, tre over 65 år, og ni over 55 år. Totalt hadde 24% (9 stykker) sen debut, blant disse 23% av kvinnene og 26% av mennene, og i gruppen var det 56% kvinner. De med thymom var gjennomsnittelig eldst. 70% var over 50 år, og alle over 30 år. 88% av de med kjent histopatologi over 50 år hadde thymom. Den yngste gruppen var de med hyperplasi, men kun 38% av disse var under 30 år.

Gjennomsnittlig tid fra diagnose til operasjon var litt over 1 år og 8 måneder med en variasjon fra 3 uker til 11 år (tabell 1). De fleste var operert innen 11 måneder. Gjennomsnittelig ble pasientene med thymom operert raskest, og hoveddelen var operert innen 8 måneder fra diagnosetidspunktet. Lengst tid frem til operasjon var det for de ved normal histologi, der gjennomsnittet var 2 år. 32% ble operert raskt, innen 6 måneder fra diagnosetidspunktet, blant disse 39% av kvinnene og 20% av mennene.

### HISTOPATOLOGI, AUTOIMMUNITET OG MALIGNITET

Ikke alle journalene inneholdt histopatologisk beskrivelse av operasjonspreparatet fra patolog. Hos to pasienter fantes det heller ikke angivelse av det histopatologiske resultatet fra annen lege. Ut fra den oppgitte histologien, hadde 13 stykker (36%) hyperplasi, 11 stykker (31%)

normal histologi, én (2,8%) cyste, og én (2,8%) atrofi. 10 stykker (28%) hadde thymom, blant disse var 20% av mennene og 33% av kvinnene. Fem av de med thymom hadde ingen beskrivelse fra patolog i journalen, og var angitt av annen lege til å være ”thymom”. En av disse hadde metastaser til brystveggen, noe som tilsier malignt thymom. De resterende fem hadde beskrivelse fra patolog i journalen. En av disse var da beskrevet til malignt, ellers fantes det ingen entydig angivelse av om thymomet var malignt eller ikke. Materialet inneholdt da minst to stykker med malignt thymom.

**Tabell 2:** Journalopplysninger om prosentandelen med en eller flere autoimmune sykdommer, og en eller flere autoantistoffer. Gruppene inneholder alle 38 pasientene, 26 uten thymom, 10 med thymom, 23 kvinner, og 15 menn.

	<b>Totalt</b>	<b>Uten thymom</b>	<b>Thymom</b>	<b>Kvinner</b>	<b>Menn</b>
<b>Autoimmune sykdommer</b>	21	19	20	30	7
<b>Autoantistoffer</b>	50	50	50	52	47

Mennene hadde lav andel med autoimmune sykdommer, men hadde samme andel som gjennomsnittet med autoantistoffer (tabell 2). Kvinnene hadde høyest andel med autoimmune sykdommer, men lå også likt med gjennomsnittet når det gjaldt autoantistoffer. De fleste som hadde autoimmun sykdom, hadde to eller flere. Fordelingen av sykdommene og autoantistoffene ble 24% av pasientene hadde ulike nukleære antistoffer, 16% hypo- eller hyperthyreose, 11% anti kardiolidipid, tre (7,9%) anti glatt muskelcelle, tre (7,9%) ulike inflammatoriske leddsykdommer, tre (7,9%) ulike leukopenier, to (5,3%) anti mitokondrie, én (2,6%) sarkoidose, én (2,6%) erythema nodosum og én (2,6%) SLE.

**Tabell 3:** Journalopplysninger om AChR antistofftiter før og etter thymektomien oppgitt i gjennomsnitt og median.

	<b>Før</b>		<b>Etter</b>	
	Gjennomsnitt	Median	Gjennomsnitt	Median
<b>Alle</b>	29,4	4,7	18,8	7,0
<b>Uten thymom</b>	19,6			
<b>Thymom</b>	53,3	24,0	31,4	23,8
<b>Normal histologi</b>	14,4	0,015	0,12	0,0
<b>Hyperplasi</b>	23,4	5,3	22,8	9,8
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	71,9	57,0	25,4	23,8
<b>&lt;30 år ved diagnose</b>	23,7			
<b>Kvinner</b>	22,3	4,7	18,9	4,2
<b>Menn</b>	39,1	16,9	18,5	11,8
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	16,7	4,9	32,9	12,4

83% hadde AChR antistoffer, men blant disse var det stor variasjon i titeret, fra 0,03 til 163. I tillegg var det stor variasjon mellom gjennomsnitt og median. Hos 7 pasienter før thymektomien og 10 pasienter etter, var det ikke oppgitt antistoff titer i journalen. De høyeste titerene før operasjonen hadde de med sen debut og de med thymom (tabell 3). De laveste titerene fant en hos de med normal histologi og de som ble operert raskt. AChR antistofftiteret responderte ikke uniformt på thymektomien, da noen gikk opp, noen ned, mens andre ble uforandret. Etter thymektomien var det så godt som ingen med normal histologi som hadde AChR antistoffer.

92% hadde ingen annen malign sykdom, én (2,7%) hadde mesoteliom, én (2,7%) basalcellecarsinom og én (2,7%) thymom metastaser.

### **SYMPTOMER OG KOMPLIKASJONER - JOURNAL**

Nesten alle hadde redusert kraft og ptose før operasjonen, og det var liten variasjon i forekomsten (tabell 4). De som utpekte seg, var de som raskt ble operert der alle hadde redusert kraft, og de med normal histologi og de med hyperplasi der alle hadde ptose. Mennene hadde lavest andel med redusert kraft, og de med sen debut hadde en betydelig mindre andel som var affisert av ptose enn gjennomsnittet. Andelen som hadde redusert kraft ble gjennomsnittelig redusert med 35%, også her med lite variasjon. Minst forbedring kom ved normal histologi, som fikk 29% reduksjon. Størst ble forbedringen hos de som ble operert raskt, der det ble 42% reduksjon. Andelen med ptose ble ikke redusert i like stor grad, men fikk 19% nedgang. Verken de med thymom eller de med sen debut fikk reduksjon, mens de med normal histologi og mennene fikk 30% reduksjon. Etter operasjonen lå også alle undergruppene nær gjennomsnittet, både når det gjaldt kraft og ptose. Menn hadde den laveste andelen av begge to, kvinnene den høyeste andelen med redusert kraft, og de som raskt ble operert høyest andel med ptose.

**Tabell 4:** Journalopplysninger om gjennomsnittelig prosentandel med redusert kraft, trettbarhet, redusert mimikk, ptose og diplopi før og etter thymektomien.

	↓ kraft		Trettbarhet		↓ mimikk		Ptose		Diplopi	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
<b>Alle</b>	92	61	73	58	58	45	94	76	76	62
<b>Thymom</b>	90	60	50	40	60	50	80	80	70	60
<b>Normal histologi</b>	90	64	82	73	50	27	100	70	91	70
<b>Hyperplasi</b>	92	62	83	62	67	62	100	77	83	62
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	89	56	56	56	67	33	78	78	67	67
<b>Kvinner</b>	95	65	73	65	67	48	95	82	73	64
<b>Menn</b>	86	53	73	47	47	40	93	67	80	60
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	100	58	67	50	83	50	92	83	75	50

Trettbarhet, redusert mimikk og diplopi var ikke så utbredte plager (tabell 4). De med normal histologi og de med hyperplasi hadde noe høyere andel med trettbarhet enn gjennomsnittet. Kun halvparten av de med thymom og de med sen debut var affisert, noe som var betydelig lavere enn gjennomsnittet. De som ble raskt operert hadde betydelig større andel med redusert mimikk enn gjennomsnittet, mens menn var noe mindre affisert enn gjennomsnittet. Nesten alle med normal histologi hadde diplopi, og var da betydelig mer affisert enn gjennomsnittet, mens de med sen debut hadde noe lavere andel enn gjennomsnittet. Etter thymektomien ble reduksjonen i andel med trettbarhet, redusert mimikk og diplopi på henholdsvis 21, 22 og 18%. De med sen debut fikk ingen reduksjon av trettbarheten, mens menn fikk den største reduksjonen på 34%. De med hyperplasi fikk den minste nedgangen av redusert mimikk på kun 7%, mens de som ble operert raskt, de med normal histologi og de med sen debut fikk en betydelig nedgang på henholdsvis 40, 46 og 51%. De med sen debut fikk ingen reduksjon av diplopien, mens de som ble operert raskt fikk den største reduksjonen på 33%. Etter thymektomien ble det dermed de med normal histologi som var mest affisert av trettbarhet, hele  $\frac{3}{4}$ , og de med thymom som var minst affisert. De med hyperplasi hadde den høyeste andelen med redusert mimikk, mens de med normal histologi hadde den laveste andelen. De som ble operert raskt var minst affisert av diplopi, mens de med normal histologi var mest affisert.

**Tabell 5:** Journalopplysninger om gjennomsnittelig prosentandel med tale-, tygge-, svelge- og hoste-problemer, og ingen av disse før og etter thymektomien.

	Ingen		Tale		Tygge		Svelge		Hoste	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
<b>Alle</b>	12	32	70	42	62	34	76	58	3	5
<b>Thymom</b>	0	10	80	70	80	40	100	80	0	40
<b>Normal histologi</b>	9	36	73	27	55	9	73	55	9	9
<b>Hyperplasi</b>	17	38	67	46	75	54	67	46	0	8
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	0	0	78	45	67	33	78	78	0	0
<b>Kvinner</b>	14	26	73	52	59	39	77	65	5	4
<b>Menn</b>	7	33	67	67	67	67	67	47	0	7
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	8	42	75	58	67	33	75	50	0	8

Kun 12% hadde verken tale-, tygge-, svelge- eller hosteproblemer før operasjonen, og ved thymom og sen debut, hadde alle ett eller flere (tabell 5). Derimot hadde under hver femte av de med hyperplasi ingen av problemene. De med normal histologi og de som ble operert raskt fikk den største reduksjonen. De med sen debut fikk ingen, slik at alle fortsatt hadde ett eller flere av problemene etter thymektomien. De med thymom fikk en liten reduksjon, og var den gruppen med nest høyest andel etter inngrepet. Etter thymektomien hadde 2/5 av de som ble operert raskt ingen av problemene, og hadde dermed den laveste andelen.

Tale-, tygge- og svelgeproblemene var mest utbredt, og fikk en reduksjon på henholdsvis 40, 45 og 24% (tabell 5). Det var de med thymom som hadde den høyeste forekomsten av alle tre. De med hyperplasi og mennene hadde lavest forekomst av tale- og svelgeproblemer, mens de med normal histologi hadde lavest forekomst av tyggeproblemer. Den største reduksjonen av tale- og tyggeproblemene kom hos de med normal histologi på henholdsvis 63 og 84%. De som ble operert raskt fikk kun 33% reduksjon av svelgeproblemene, men dette var likevel den største reduksjonen. Mennene fikk ingen reduksjon av tale- og tyggeproblemene. De med hyperplasi fikk liten reduksjon av andelen med tyggeproblemer, og de med thymom og de som ble operert raskt fikk liten reduksjon taleproblemene. De med sen debut responderte dårligst når det gjaldt svelgeproblemene, da de ikke fikk noen nedgang. Etter thymektomien var det derfor de med thymom, mennene og de som ble operert raskt som var spesielt plaget av talevansker, mens de med normal histologi hadde en spesielt lav andel både av tale- og tyggeproblemer. Tyggeproblemer var spesielt utbredt hos mennene og de med hyperplasi. De med thymom og de med sen debut hadde spesielt mye svelgproblemer, mens de med hyperplasi og mennene hadde lavest andel.

Hosteproblemene var gjennomsnittelig ikke så utbredt før operasjonen, da verken de med thymom, de med hyperplasi, de med sen debut, mennene eller de som ble operert raskt hadde dette problemet (tabell 5). Mens det var én (9%) med normal histologi, og én (5%) kvinne som hadde hosteproblemer. Hos de med thymom kom det en stor økning slik at nesten halvparten (4 stykker) fikk hosteproblemer etter thymektomien. De andre gruppene holdt seg lave uten store forandringer, og de med sen debut hadde fortsatt ikke hosteproblemer etter thymektomien.

Ekstremitetssymptomer var før thymektomien minst uttalt hos de med sen debut, og mest hos de med hyperplasi og hos kvinnene (tabell 6). Alt i alt ble det hele 40% forbedring. Minst hos de med sen debut som kun fikk 16%, og mest hos de som ble operert raskt og de med hyperplasi der det ble en halvering. Etter thymektomien var det lite avvik fra gjennomsnittet, men kvinnene hadde størst andel med symptomer fra ekstremitetene, mens mennene hadde minst.



**Tabell 6:** Journalopplysninger om gjennomsnittelig prosentandel med ekstremitetssymptomer, ukarakteristisk tretthet, kompliserte luftveisinfeksjoner, og respirasjonssvikt før og etter thymektomien.

	Ekstremitetssymptomer		Ukarakteristisk tretthet		Luftveisinf. med komplikasjoner		Respirasjonssvikt	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
<b>Alle</b>	84	50	69	62	11	21	5	21
<b>Thymom</b>	70	50	70	70	10	40	0	40
<b>Normal histologi</b>	82	55	90	70	18	18	9	18
<b>Hyperplasi</b>	92	46	50	54	8	15	8	15
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	67	56	67	67	11	44	0	44
<b>Kvinner</b>	90	57	76	65	14	22	9	26
<b>Menn</b>	73	40	60	58	7	20	0	13
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	83	42	67	64	2	25	8	25

Ukarakteristisk tretthet var til stede hos 2/3 før operasjonen (tabell 6). Det var høyest forekomst blant de med normal histologi, og lavest hos de med hyperplasi. Gjennomsnittelig ble det kun 10% reduksjon, mest hos de med normal histologi med 22%. De med thymom og de med sen debut fikk ingen reduksjon, og de med hyperplasi fikk en lite øking på 8%. Etter thymektomien var det ingen som skilte seg spesielt ut, imidlertid hadde de med thymom høyest andel, mens de med hyperplasi hadde lavest.

Kun hver tiende fikk luftveisinfeksjon med komplikasjoner før thymektomien, og kun hver tjuende fikk respirasjonssvikt (tabell 6). Lavest andel med kompliserte luftveisinfeksjoner var det hos de som ble operert raskt. Blant de med thymom, de med sen debut og mennene var det ingen som fikk respirasjonssvikt. Mens blant de med normal histologi, hyperplasi, kvinnene og de som ble operert raskt forekom det respirasjonssvikt. De med normal histologi hadde høyest andel kompliserte luftveisinfeksjoner, men fikk ingen forandring etter thymektomien. Ellers fikk alle gruppene en økning, mest hos de som ble operert raskt, de med thymom og de med sen debut. Alle gruppene fikk økning av andelen med respirasjonssvikt, minst hos de med normal histologi og de med hyperplasi, mest hos de med thymom, de med sen debut og mennene. Etter thymektomien var det ingen store forskjeller. De med thymom og de med sen debut hadde størst andel av både kompliserte luftveisinfeksjoner og respirasjonssvikt. De med hyperplasi hadde minst kompliserte luftveisinfeksjoner, og mennene minst respirasjonssvikt.

#### **SPØRRESKJEMA**

Før operasjonen var pasientene mest plaget av ptose og diplopi (tabell 7). På en skala fra -2 til 10 der -2 er dårlig, 0 ingen effekt, og 10 er veldig bra, scoret halvparten -1 eller mindre. Når det gjaldt ptose var det de med sen debut som var mest plaget og de med hyperplasi som var minst plaget. Ved diplopi var det de med normal histologi som var mest plaget og de med sen debut som var minst plaget. Ptose og diplopi fikk også den største forbedringen med henholdsvis 6,2 og 6,7 poeng. Ptozen fikk størst forbedringen hos de med normal histologi og mennene, og minste hos de med hyperplasi. Diplopien ble mest forbedret hos de med normal histologi, og minst hos de med sen debut og de med thymom. Etter thymektomien fikk ptose 8 eller mer hos halvparten, og halvparten ga diplopi 9 eller mer. De med normal histologi var minst plaget av både ptose og diplopi. Mens de som ble operert raskt var mest plaget av ptose, og de med thymom var mest plaget av diplopi.

**Tabell 7:** Gjennomsnitt av pasientenes angivelse av ptose, diplopi, taleproblemer, og tygge- og svelgeproblemer før og etter thymektomien på spørreskjema. Gradert på VAS der -2 er dårligst og 10 er best.

	Ptose		Diplopi		Taleproblemer		Tygge-/svelgeproblemer	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
<b>Alle</b>	1,0	7,2	0,5	7,2	3,5	8,3	2,2	7,5
<b>Median - alle</b>	-1,0	8,0	-1,0	9,0	2,3	10,0	0,5	9,0
<b>Thymom</b>	0,6	6,4	0,5	4,9	2,9	6,6	-0,4	4,9
<b>Normal histologi</b>	-0,1	8,1	0,0	8,3	4,9	9,6	5,0	8,6
<b>Hyperplasi</b>	3,0	7,2	1,0	7,7	3,9	8,9	2,3	8,6
<b>&gt;50år ved diagnose</b>	-0,4	7,0	2,3	6,4	2,0	7,3	0,4	5,6
<b>Kvinner</b>	1,9	6,6	0,7	7,5	2,8	8,1	1,1	7,0
<b>Menn</b>	-0,2	7,9	0,3	6,8	4,5	8,6	3,8	8,2
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	0,7	6,3	0,8	6,4	2,5	8,0	1,3	7,4

Taleproblemer var ikke så uttalte før thymektomien, og halvparten scoret 3,5 eller mindre (tabell 7). De med normal histologi var minst plaget, og de med sen debut mest. Størst reduksjon kom det hos de som ble operert tidlig, og minst hos de med thymom. Etter thymektomien scoret halvparten 10, de med thymom var mest plaget, og de med normal histologi minst.

Halvparten scoret 0,5 eller mindre på tygge- eller svelgeproblemer før operasjonen (tabell 7). Dårligst scoret de med thymom, de med hyperplasi og de med sen debut, mens de med normal histologi og mennene scoret best. Mest forbedring kom det hos de med hyperplasi, og minst hos de med normal histologi. Etter thymektomien scoret halvparten 9 eller mer, de med normal histologi og de med hyperplasi var da minst plaget, mens de med thymom og de med sen debut var mest plaget.

**Tabell 8:** Gjennomsnittet av pasientenes angivelse på spørreskjema av tretthet i armer og ben før og etter thymektomien gradert på VAS der -2 er dårligst og 10 er best. Gjennomsnittelig prosentandel med problemer med husarbeid og trappegang før og etter thymektomien angitt på spørreskjemaene.

	Tretthet i armer/ben		Husarbeid		Trapper	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
<b>Alle</b>	1,4	5,9	69	30	70	20
<b>Median - alle</b>	0,0	7,0				
<b>Thymom</b>	0,7	4,3	75	25	62	25
<b>Normal histologi</b>	2,4	5,0	40	30	60	10
<b>Hyperplasi</b>	1,8	7,2	70	44	80	30
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	2,5	7,0	70	0	50	0
<b>Kvinner</b>	0,3	5,7	90	50	70	30
<b>Menn</b>	1,5	6,2	42	8	58	8
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	-0,1	4,9	70	40	90	50

Tretthet i armer og ben var like uttalt som de andre symptomene før operasjonen, men fikk ikke så mye forbedring (tabell 8). Halvparten scoret 0 eller mindre. Det var ingen store avvik fra gjennomsnittet, men de med normal histologi og de med sen debut var minst plaget, og de som ble operert rask var mest plaget. De med normal histologi fikk også spesielt liten bedring,

mens den største forbedringen kom hos de med hyperplasi og kvinnene. Dermed var de med hyperplasi minst plaget etter thymektomien, mens de med thymom var mest.

70% av hele populasjonen hadde problemer med husarbeid og trappegang før operasjonen (tabell 8). Kvinner hadde mest problemer med husarbeid, mens de som ble operert raskt hadde mest problemer med trappegang. Minst problemer med husarbeid hadde de med normal histologi og mennene. Minst problemer med å gå i trapper hadde de med sen debut og mennene. Det ble en sterk nedgang på henholdsvis 57 og 71%. De med sen debut og menn fikk størst bedring på begge områder, da ingen med sen debut hadde problemer med verken husarbeid eller trappegang etter operasjonen, og mennene hadde 80% reduksjon. De med normal histologi og de med hyperplasi fikk minst bedring av husarbeid, henholdsvis på 25 og 37%. De som ble operert raskt, fikk minst bedring av trappegang på 44%. Etter thymektomien hadde de med sen debut minst problemer med både husarbeid og trappegang, mens mennene også hadde lite problemer med husarbeid. Så mye som halvparten av kvinnene hadde problemer med husarbeid, og like stor andel av de som ble operert raskt hadde problemer med å gå i trapper.

**Tabell 9:** Gjennomsnitt av pasientenes angivelse på spørreskjemaene av selvopplevd effekt, langtids-effekt og tilfredshet alt i alt etter thymektomien, gradert fra -2 til 10 på VAS. Prosentandel sykemeldte på grunn av MG før og etter thymektomien angitt på spørreskjemaene.

	Selvopplevd effekt	Langtidseffekt	Tilfredshet alt i alt	Sykemeldt pga. Myasthenia gravis	
				Før	Etter
<b>Alle</b>	6,1	5,8	6,7	77	54
<b>Median alle</b>	8,0	7,0	8,0		
<b>Thymom</b>	4,9	4,9	5,9	57	57
<b>Normal histologi</b>	5,5	4,9	6,6	86	43
<b>Hyperplasi</b>	6,8	6,4	7,0	78	43
<b>&gt;50år ved diagnose</b>	6,4	6,6	7,3	50	33
<b>Kvinner</b>	5,4	5,2	6,3	78	66
<b>Menn</b>	7,2	6,5	7,3	75	33
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	6,8	5,6	6,1	75	57

Den selvopplevde effekten lå gjennomsnittelig på 6,1, mens halvparten scoret 8 eller mer (tabell 9). Det var ikke store variasjoner mellom de ulike undergruppene, men menn scoret høyest, og de med thymom lavest. Gjennomsnittelig score på langtidseffekten ble 5,8, mens halvparten scoret 7 eller mer. Her var det heller ikke store variasjoner, men de med sen debut scoret høyest, og de med thymom og de med normal histologi lavest. Når pasientene anga hvor tilfredse de var alt i alt, ble gjennomsnittelig score 6,7, noe som var høyere enn både selvopplevd- og langtidseffekt. Heller ikke her var det stor variasjon, de med sen debut og menn var mest tilfredse, mens de med thymom var minst tilfreds.

Før thymektomien var ¾ av hele populasjonen sykemeldt (tabell 9). Størst andel var det hos de med normal histologi. De med thymom og de med sen debut lå derimot godt under gjennomsnittet. For hele populasjonen gikk andelen som var sykemeldt på grunn av MG ned med 30%. Mest hos de med normal histologi, de med hyperplasi og mennene der andelen ble halvert. Minst hos de med thymom der det ikke ble noen forandring, og hos kvinnene som kun fikk 15% reduksjon. Etter thymektomien var det heller ingen som lå veldig langt over gjennomsnittet, men kvinnene lå høyest. Mens de med sen debut og mennene lå godt under gjennomsnittet.

## BEHANDLING

**Tabell 10:** Journalopplysninger om gjennomsnittelig (gj.) mg kolinesterasehemmer og kortikosteroider per dag før og etter thymektomien. Også gj. dagsdose før og etter thymektomien hos de som brukte kolinesterasehemmer før, og gj. dagsdose hos de som brukte kortikosteroider før thymektomien og hos de som brukte kortikosteroider etter. Prosentandel som fikk plasmaferese og i.v. Ig før og etter thymektomien.

	Kolinesterase- hemmer (mg/dag)		Kortiko- steroider (mg/dag)		Plasmaferese		i.v. Ig	
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
<b>Alle</b>	261	65	4	7	16	13	3	11
<b>Median</b>	120	60	0	5				
<b>Thymom</b>	165	61	6	11	40	30	0	20
<b>Normal histologi</b>	531	65	5	6	0	9	0	0
<b>Hyperplasi</b>	192	70	0	6	15	8	8	15
<b>&gt;50 år ved diagnose</b>	172	37	11	5	33	22	0	11
<b>Kvinner</b>	167	76	5	8	18	17	5	17
<b>Menn</b>	400	49	4	6	13	7	0	0
<b>Opr. ≤6 mnd etter diagnose</b>	161	78	2	6	17	8	8	8
<b>Brukte mestinon før opr.</b>	284	65						
<b>Bruker prednisolon</b>			35	13				

Før thymektomien brukte 92% kolinesterasehemmer, 11 % kortikosteroider, 16% plasmaferese og 2,7 % (én) i.v. Ig. Etter thymektomien brukte 78% kolinesterasehemmer, 56% kortikosteroider, 19% azatioprin, 9% ciklosporin, 13% plasmaferese, og 11% i.v. Ig. Gjennomsnittelig dose av kolinesterasehemmer før thymektomien var 261mg/dag, men halvparten brukte 120mg/dag eller mindre (tabell 10). Spesielt var det de med thymom, de med sen debut, kvinnene og de som ble operert raskt som krevde lav dose, hele 100mg/dag lavere enn gjennomsnittet. De med normal histologi krevde spesielt høye doser, det dobbelte av gjennomsnittet, mens mennene brukte en halv gang mer enn gjennomsnittet. Gjennomsnittlig ble det en reduksjon i kolinesterasehemmer dosen på 75%. Størst reduksjon kom hos de med normal histologi og mennene, som begge fikk hele 88% nedgang. Minst reduksjon ble det hos de som ble operert raskt og kvinnene, men de fikk likevel en reduksjon på 52 og 54%. Etter thymektomien var det de med sen debut og mennene som brukte minst, mens de som ble operert tidlig og kvinnene brukte mest.

Blant de fire (11%) som brukte kortikosteroider før thymektomien, var gjennomsnittlig dose 35mg/dag (tabell 10). En doserte hver dag, og tre pasienter brukte annenhver dags dosering. Blant de 56% som brukte kortikosteroider etter thymektomien, var gjennomsnittelig dose 12,6 mg/dag. 23% doserte hver dag, og 77% annenhver dag. Blant de som brukte kortikosteroider ble det derfor en reduksjon av dosen på 63%. Gjennomsnittelig var ikke kortikosteroid dosene høye, og ingen skilte seg spesielt ut verken før eller etter thymektomien. Før lå de med sen debut høyest, mens ingen med hyperplasi brukte kortikosteroider. Gjennomsnittelig ble det 75% økning i dosen. Mest hos de med hyperplasi, og de som ble operert raskt. De med sen debut fikk en reduksjon, ellers økte de med normal histologi lite. Etter thymektomien brukte de med thymom størst dose, mens de med sen debut brukte minst.

**Tabell 11:** Prosentandelen av pasientene som anga på spørreskjemaene at de brukte prednisolon annenhver dag, og merket forskjell på "prednisolon dag" og "0 dag".

Gjennom -snitt	Thymo m	Normal histolog i	Hyperplasi	>50år ved diagnose	Kvinner	Menn	≤6 mnd. fra diagnose til thymektomi
46	25	60	100	67	33	60	50

Alle pasientene med thymus hyperplasi merket forskjell på dagene de tok prednisolon og de dagene de ikke tok prednisolon (tabell 11).

Det var store forskjeller i behov for plasmaferese (tabell 10). Før thymektomien var det de med thymom og de med sen debut som fikk mest, mens hos de med normal histologi ble det ikke benyttet i det hele tatt. Etter thymektomien var det fortsatt de med thymom som hadde mest behov for plasmaferese, mens de med normal histologi, de med hyperplasi, mennene, og de som ble operert raskt fikk minst.

Før thymektomien ble det brukt veldig lite i.v. Ig (tabell 10). Kun hos de med hyperplasi, kvinnene og de som ble operert raskt. Det kom en økning etter, mest hos de med thymom og de med sen debut. Mens de med normal histologi og mennene heller ikke fikk i.v. Ig etter, og de som ble operert rask var stabile. De som fikk mest behov for i.v. Ig etter ble derfor de med thymom, mens de med normal histologi og mennene ikke fikk i det hele tatt.

Før operasjonen brukte ingen av pasientene azatioprin eller ciklosporin mot sin MG. Etter thymektomien brukte 19% azatioprin, med gjennomsnittlig dose på 180mg/dag. 9% brukte ciklosporin med gjennomsnittlig dagsdose på 117mg. Én pasient med malingt thymom, fikk 25 strålebehandlinger. Én pasient brukte ingen medikasjon verken før eller etter operasjonen, men hadde likevel symptomer.

Ved å sammenholde opplysningene fra journalene og spørreskjemaene, kom vi til at det ikke var noen som hadde oppnådd komplett remisjon, men én (2,6%) ble symptomfri med medikasjon (80mg mestinon per dag). 71% ble klinisk forbedret (med medikasjon), 24% forble uforandret, og én (2,6%) ble forverret.

## DISKUSJON

### GENERELT

Fordi MG har et svært varierende forløp, møter alle studier som skal undersøke effekten av behandlingen forskjellige begrensninger og problemer. De ulike inklusjons- og eksklusjonskriteriene, den fluktuerende karakteren sykdommen har [21], de ulike terapeutiske regimer, og kirurgisk metode [16] begrenser også muligheten vi har til å sammenlikne resultater fra de ulike studiene. Det diskuteres hvor lang tid etter thymektomien den kliniske bedringen kommer, noe som er viktig for hvor lenge en skal følge opp pasientene. De fleste funnene peker mot at bedringen i regelen kommer innen to år og da er varig, men en har fortsatt svingningene som ligger i sykdommens natur [16,23]. En del av våre pasienter påpekte spesielt at de hadde store svingninger. Ettersom dette ble angitt uten direkte spørsmål, kan det tyde på at det er et fremtredende problem. En studie har vist at den største remisjonsraten kom mellom 5-10 år etter thymektomien [8]. I vårt materiale var alle oppfølgingsperiodene på over to år, og den lengste varte i over 30 år. En viktig observasjon som er gjort tidligere, er at forløpet den første tiden predikerer veien videre. Slik at har klinikken begynt å bedres, vil den oftest fortsette i dette sporet over tid, og tilbakefall er da sjeldent [23]. En av våre pasienter fikk bedring først 5-6 år etter operasjonen, noe som er i samsvar med tidligere funn om at bedringen kan være noe forsinket [23]. Vi kan dessverre ikke ut fra våre registreringer si noe om når en klinisk bedring burde forventes.

Vi hadde et lite materiale på kun 38 pasienter, men ettersom MG er en sjelden sykdom [4, 5,8], er det vanskelig selv ved RH å få et høyere tall. Det var lite journalopplysninger på to pasienter, og på enkelte områder var det dårlig med resultater eller registreringer. Osseman graderingen for alvorlighetsgrad, som også noen har vist kan predikere den postoperative responsen [8,10,11,16,24], er heller ikke benyttet. Likevel ga journalene et godt bilde, og gode opplysninger som vi fikk resultater ut av. Vi hadde også en bra svartprosent, 76%, på spørreskjemaene.

Dersom vi ser på hele populasjonen under ett, var ptose, redusert kraft, diplopi og ekstremitetssymptomer mest utbredt, dette i likhet med tidligere funn [6]. Den største reduksjonen i forekomst fikk tygge- og taleproblemene, ekstremitetssymptomene og redusert kraft. Deretter kom svelgeproblemene, redusert mimikk, trettbarhet, ptose og diplopi. Den minste reduksjonen fikk ukarakteristisk tretthet. Det dårligste resultatet kom i forbindelse med hosteproblemene der det nesten ble en fordobling av forekomsten. Likevel var hosteproblemer det symptomet færrest hadde både før og etter operasjonen. I graderingen som ble gjort av pasientene selv om hvor plaget de var, fikk diplopi og ptose den største økningen i score. Deretter kom tygge- og svelgeproblemene, og taleproblemene. Minst økning fikk tretthet i armer og ben, som også hadde det laveste scoret etter thymektomien. Resultatene våre viser en klar bedring etter thymektomien, men det er variasjon mellom de ulike symptomene.

### **OKULÆR MYASTHENIA GRAVIS**

5% av våre pasienter hadde en ren okulær type. Noe som er lavere enn ved MG generelt, der en finner 8-14% [4,7]. Hos flere av våre pasienter med generell type, dominerte imidlertid de okulære symptomene, mens de generelle symptomene var lette og av liten betydning. En av grunnene til vår lave andel med ren okulær type, kan dermed være at de med lite fremtredende generelle symptomer er gruppert til å ha en okulær type i andre studier. Det er imidlertid viktig å huske på at vi kun har med thymektomerte pasienter, og å utføre thymektomi på ren okulær MG er meget omdiskutert, og noen studier viser dårlig effekt av thymektomi ved denne typen [8,16]. Ettersom det heller ikke er en livstruende tilstand, og i tillegg kan gå i naturlig remisjon, kan det tyde på at en ikke burde utsette disse pasientene for risikoen en operasjon medfører, når resultatet er usikkert. En må imidlertid huske på at okulære symptomer kan føre til redusert arbeidsevne og nedsatt funksjon i det daglige. I tillegg utvikler den okulære formen seg som oftest til generalisert sykdom, og kan være komplisert med thymom. Det er også vist en komplett remisjon på 14-70% etter thymektomi [24]. For å komme nærmere et svar på effekten av thymektomi ved okulær MG, og dermed om det er en indikasjon for operasjon, må en ha en større populasjon enn vi hadde.

### **ASSOSIERTE SYKDOMMER**

MG har HLA assosiasjon, og det er rapportert at 8-21,4% av alle pasientene med MG har en eller flere autoimmune sykdommer [2,23,25]. Blant de som thymektomeres er det meldt at 14,8% av de uten thymom, og 3,8-54% [25,26] av de med thymom som har autoimmun sykdom. Som ellers i befolkningen er det også ved MG vist høyere forekomst av autoimmun sykdom hos kvinner (15%) enn hos menn (5,3%) [25]. Vi fant 21% med annen autoimmun sykdom. Det var ingen stor forskjell mellom de med og uten thymom, men det var en høyere andel hos kvinnene (30%) enn hos menn (7%). Forekomsten av autoantistoffer var imidlertid lik, så hvorfor det ikke gir seg utslag i kliniske manifestasjoner like ofte hos menn er vanskelig å si. Det er jo pasienten og ikke blodprøvene en behandler, så selv om disposisjonen er lik, er kvinnene hardere rammet. De fleste som hadde autoimmun sykdom hadde to eller flere, noe som også indikerer at disposisjonen til autoimmunitet er tilstede. Reumatoid artritt er vist å være den hyppigst forekommende autoimmune sykdommen blant alle med MG [25]. Hos oss var hyper- eller hypothyreose vanligst, deretter ulike inflammatoriske

leddsykdommer. Det er vist at effekten av thymektomi kommer raskest hos de med annen autoimmun sykdom [25]. Våre resultater viser at det er økt risiko for flere autoimmun sykdommer, spesielt hos kvinner.

Det er gjort egne studier på thymom og de assosierte paraneoplastiske sykdommene, der det er vist at hele 71% lider av andre autoimmune sykdommer og cancer [26,27]. De mest vanlige er MG, cytopenier, cancer, hypo- eller agammaglobulinermier, polymyositt eller myopati, SLE, thyroiditt og reumatoid artritt, i tillegg til en rekke andre [26]. Vi fant ingen overrepresentasjon av autoimmune sykdommer hos de med thymom i forhold til de uten – én hadde hyperthyreose og inflammatorisk leddsykdom, og én SLE og artritt. Av cancer hadde én thymom metastase. Siden fjernelse av thymus ikke påvirker forløpet av de fleste assosierte sykdommene, er det lite sannsynlig at det er thymus som er det felles utgangspunktet. Mer sannsynlig er det at den autoimmune prosessen er den primære forstyrrelsen. Noen individer kan ha en svakhet i immunapparatet som begrenser deres evne til en normal immunrespons, og fører til dårlig antistoffproduksjon. Dermed kan overlevelse og replikasjon av modifiserte celler danne autoimmune sykdommer og cancer. Ved thymom er det derfor viktig å lete etter hematologiske, autoimmune og neoplastiske sykdommer [26]. I vårt materiale har det vært en liberal holdning til å lete etter autoantistoffer. En viktig grunn til at vi ikke fant annen cancer blant de med thymom, er nok at vi kun inkluderte de som var i live ved studiestart. Dersom pasientene har avsluttet sin oppfølging ved RH, og senere fått cancer, har en heller ikke fått dette med i journalen på RH.

### ***ACHR ANTISTOFFER***

Indikasjonen for thymektomi ved MG er omstridt i litteraturen, og ulike studier peker ofte i helt forskjellige retninger. Med få unntak er thymektomi anbefalt hos nesten alle med thymom uavhengig av effekten på symptomene [6,20]. Om alder ved debut og ved operasjon, thymus sin histologi, kjønn, respons på medikasjon, sykdommens alvorlighet, varighet og utbredelse kan si noe om responsen er omdiskutert.

De fleste studier har kommet til at det ikke er noen korrelasjon mellom sykdommens alvorlighetsgrad og antistoff titer, heller ikke mellom forandringer i titeret og klinisk forbedring [1,2,3,8,9,23]. I vårt materiale er det en tendens til at de gruppene med lavt AChR antistoff titer før thymektomien var hardest rammet, og at de med høyt titer var minst rammet. Det er imidlertid ingen samsvar mellom antistofftiteret før thymektomien og den kliniske bedringen, heller ikke mellom graden av klinisk forbedring og graden av forandring i AChR antistofftiteret. Alle danner heller ikke AChR antistoffer, og ved MG generelt er kun 85% AChR antistoff positive [1,2,3,8,9]. 83% av våre pasienter hadde AChR antistoffer, og i likhet med tidligere resultater [1], var det de med thymom og de med sen debut som hadde høyest titer. Ut fra våre resultater predikerer ikke AChR antistofftiteret effekten av thymektomien, og inngår derfor ikke i vurderingen av indikasjonen for thymektomi.

### ***SYMPTOMVARIGHET FØR THYMEKTOMI***

Flere studier har undersøkt effekten av thymektomi i relasjon til symptomvarighet før operasjonen. Noen har vist best resultat ved kort varighet (<18 mnd) [24], mens de fleste viser at dette er en faktor uten betydning for den postoperative effekten [1,6,8,11,16,23,28]. Noen mener derfor at en burde avvente operasjon til medikasjonen og/eller symptomene blir utolererbare [8,16].

De beregningene vi har gjort baserer seg på tiden fra diagnose til thymektomi. Litteraturen viser imidlertid stor variasjon i tiden fra symptomdebut til diagnosen stilles. Kun 59% diagnostiseres innen et år, mens 14% etter 2-5 år. Dette kan skyldes at de fleste leger er utrent i en så uvanlig sykdom som MG. I tillegg kan det også gå mange år før pasienten søker lege, spesielt ved gradvis utviklende milde symptomer [4].

Vi har benyttet en grense på 6 måneder fra diagnose til thymektomi for å betegne de som ble operert raskt. Gjennomsnittelig tid fra diagnose til thymektomi var 1,7 år, men de fleste var operert innen 11 måneder. Imidlertid var kun 32%, herav 39% av kvinnene og 20% av mennene, operert innen 6 måneder. To grunner til at en pasient med MG blir operert raskt, er at de har thymom eller at de er alvorlig rammet. Ser vi på hele gruppen som ble operert raskt, var det den eneste der alle hadde redusert kraft. De hadde også spesielt stor andel med redusert mimikk, angir mest tretthet i armer og ben, og størst problemer med å gå i trapper. De var også en av gruppene som fikk i.v. Ig. På den andre siden var de blant de som ikke hadde hosteproblemer. De hadde i tillegg spesielt lite kompliserte luftveisinfeksjoner, og brukte spesielt lite mestinon. De med thymom var den gruppen som gjennomsnittelig hadde kortest tid fra diagnose til thymektomi, men andelen med thymom blant de som ble operert innen 6 måneder var 25%, mot 28% i hele materialet. Det ser dermed ut til at en rask operasjon ble gjennomført fordi en trodde det ville virke gunstig.

Ser vi på effekten av thymektomien hos de som ble operert innen 6 måneder, ble det en spesielt stor reduksjon i andelen som hadde redusert kraft, redusert mimikk, diplopi, ekstremitetssymptomer og svelgproblemer. De var den gruppen som meldte størst bedring av taleproblemene. I tillegg fikk de den største reduksjonen i bruk av plasmaferese og ingen økning i bruken av i.v. Ig. På den andre siden fikk denne gruppen spesielt lite reduksjon i andelen med taleproblemer, og den største økningen i andelen med kompliserte luftveisinfeksjoner. De anga selv den minste reduksjonen av problemer med å gå i trapper, fikk den minste reduksjon av mestinon dosen og en spesielt stor økning av prednisolon dosen. Det var ingen overrepresentasjon av thymom i gruppen som skulle trekke resultatet ned. Hovedsakelig fikk denne gruppen bedring i lik grad som gjennomsnittet. Ut fra dette ser det ut til at kort symptomvarighet før thymektomien ikke har noen innvirkning på det kliniske resultatet, og at symptomvarighet ikke inngår i vurderingen av operasjonsindikasjon.

#### **ALDER OG KJØNN**

Noe flere kvinner enn menn thymektomeres [7,4], og i vår studie var det 61% kvinner. I Sverige er gjennomsnittsalderen ved operasjon 36 år, noe lavere for kvinner (35 år), enn for menn (41 år) [4]. Vi hadde en gjennomsnittsalder på alder på 40,5 år, likt for kvinner (40,6 år) og menn (40,5 år).

De fleste studier på området har undersøkt alder og kjønn i forhold til effekt. Mange har vist at tidlig debut (under 50 år), og kvinner predikerer et bra postoperativt resultat [1,6,9,10, 11,23,24,29], mens andre ikke har funnet denne sammenhengen [8,16,28,29,30]. Ingen studier har funnet at menn har spesielt god effekt. En norsk studie fra 2002 [10] har påpekt at det ikke er noen effekt ved fjernelse av thymus ved sent debuterende MG dersom thymus er atrofisk. Den er da ikke involvert i produksjonen av AChR, titin og RyR antistoffer. De samme forfatterne påpeker at det som i alle tilfeller kan ha betydning for effekten er alder ved debut, ikke alderen ved inngrepet [1]. Uansett må en alltid ta hensyn til den økte risikoen en operasjon medfører i høy alder. Noen fraråder thymektomi hos eldre fordi det er funnet et dårlig og av og til fatalt utfall. Andre mener alder ikke er en kontraindikasjon, og at thymektomi kan utføres uten spesielt høy postoperativ morbiditet eller mortalitet også hos eldre. Dette fordi thymektomi er en operasjon med lav morbiditet, og studier har vist god effekt også hos eldre [6,11].

24% av pasientene våre hadde sent debuterende MG, herav 23% av kvinnene og 26% av mennene. 56% var kvinner, altså noe mindre enn hele populasjonen under ett. Den eldste var 71 år, og alle var 55 år eller mer. 88% av de med sen debut og kjent histopatologi hadde thymom, og 70% av de med thymom hadde sen debut. Ser vi på effekten av thymektomien, fikk de med sen debut den største reduksjonen i andel med redusert mimikk, og var blant de to som ikke fikk økning i andel med hosteproblemer. De meldte om den beste langtidseffekten,



var de som var mest tilfreds alt i alt, og meldte den største forbedringen av problemer med husarbeid og trappegange. I tillegg var dette den eneste gruppen som fikk reduksjon av kortikosteroid dosen. På den andre siden hadde de ingen reduksjon i andelen med ptose, diplopi, tretthet, svelgeproblemer eller ukarakteristisk tretthet, og minste reduksjonen i andelen med ekstremitetssymptomer. De meldte også selv om den minste forbedringen av diplopien. Det ble spesielt stor økning av kompliserte luftveisinfeksjoner, størst økning i andelen med respirasjonssvikt, og stor økning i bruken av i.v. Ig. Vi ser her at det er spesielt stor bedring på en rekke områder. De er fornøyde og synes selv at de har fått et bra resultat. På tross av dette får de liten og ingen bedring på en rekke andre områder. Dette er en gruppe med store variasjoner fra gjennomsnittet, og den høye andelen med thymom påvirker resultatet negativt. Thymektomi hos sent debuterende MG ser ut til å gi veldig varierende effekt alt etter hvilke symptomer en har, men det er ingen kontraindikasjon. I denne gruppen må en forvente at bedringen uteblir på enkelte områder, mens det kommer meget god bedring på andre.

Blant kvinnene var det 33% med thymom, mot 28% gjennomsnittelig. Disse hadde samme gjennomsnittsalder ved diagnose som menn med thymom. Kvinnene hadde også samme gjennomsnittsalder ved diagnose som hele populasjonen. Ser vi på effekten de fikk av thymektomien, var de den gruppen som fikk størst bedring av tretthet i armer og ben, men dette var det eneste feltet de fikk spesielt bra resultat på. Derimot fikk de en spesielt liten reduksjon i andelen sykemeldte. I tillegg fikk de liten reduksjon i mestinon dosen, og liten reduksjon i andelen som hadde behov for plasmaferese. Dette er derfor den gruppen som ligger nærmest gjennomsnittet med få avvik både på den positive og den negative siden, noe som også gjelder både før og etter thymektomien. Dermed innvirker ikke det å være kvinne på operasjonsresultatet, og utgjør ingen spesiell indikasjon for thymektomi.

Blant mennene i vår studie var det 20% thymom, som var noe under gjennomsnittet (28%). Etter thymektomien var de den eneste gruppen som ikke fikk reduksjon i andelen med tale- og tyggeproblemer. I tillegg fikk de en stor økning av andelen med respirasjonssvikt. Derimot fikk de den største reduksjonen av ptose og tretthet. De var også den gruppen som fikk størst selvopplevd effekt og størst tilfredshet alt i alt. De meldte også om en spesielt stor forbedring av ptosen, og den største forbedringen av problemer med husarbeid og å gå i trapper. I tillegg har de den største reduksjonen av andelen sykemeldte, den største reduksjonen av mestinon dosen, en spesielt stor reduksjon av andelen som trengte plasmaferese, og ingen behov for i.v. Ig. De hadde litt lavere andel med thymom enn gjennomsnittet, noe som kan virke positivt inn på resultatet. Dette er en gruppe som både før og etter thymektomien kom bra ut i forhold til gjennomsnittet. Likevel får menn en spesielt bra effekt av operasjonen, og inngår som en indikasjon for thymektomi.

### **THYMUS HISTOPATOLOGI**

Thymus er ofte abnorm hos de som thymektomeres, men betydningen og sammenhengen mellom MG og den unormale thymus er ikke klar. Litteraturen viser til 20% med normal thymus histologi [2,4,9,11], vi hadde 31%. Atrofi av thymus finnes generelt hos 0-50% [4,9], men opptil 100% ved sen debut [23]. Vi hadde én (3%), og denne pasienten var kun 41 år. Tidligere er det funnet at 5-64 % har thymus hyperplasi (økt vekt, eller økt antall germinale sentra), noe som er vanligst under 30 år [2,4,9,11,23]. Vi hadde 36%, og denne gruppen hadde den laveste gjennomsnittsalderen på 29,6 år, men kun 38% var under 30 år. Det ser da ut til at en tidlig debut gir høyere sannsynlighet for hyperplastisk thymus. Thymus hyperplasi sees imidlertid også ved flere andre autoimmune sykdommer.

5-16 % har thymom, som er definert som neoplasie av thymus epitel celler. Det er ingen klar forskjell mellom disse og de med thymom uten MG [2,4,9,11]. Det er ingen sikre histologiske karakteristika ved thymom, og malignitet indikeres av mikro- eller makroskopisk

invasjon av thymom-kapselen, omliggende organer eller tilstedeværelse av metastaser, og omfatter 30-40% av de med thymom. Ettersom det ikke er noen pålitelige histologiske kriterier for malignitet, burde imidlertid alle tumores betraktes som mulig maligne, og total thymektomi, heller enn thymomektomi, burde utføres. 10 års overlevelse ved ikke-invasivt thymom er 63-80%, mot 30-53% ved invasivt [31].

MG med thymom fører ofte til de alvorligste myastene symptomene [2,4,9,11], og en kan forvente at hele 23% får respirasjonssvikt [22]. Vi hadde 28% med thymom. Før thymektomien fikk ingen av disse respirasjonssvikt, men hele 40% fikk det i etterkant. Når det gjelder alvorlighetsgraden før operasjonen, hadde de den høyeste forekomsten av tale-, tygge- og svelgeproblemer, og var den gruppen som selv anga å være hardest rammet av dette. De var også den gruppen som hadde mest behov for plasmaferese. Derimot hadde de den laveste andelen med tretthet, hosteproblemer, og respirasjonssvikt. De hadde også den nest laveste sykemeldingsandelen, og brukte spesielt lite Mestinon. De var altså ikke spesielt hardt rammet.

Litteraturen viser til en gjennomsnittlig debutalder av MG uten thymom på 34,9 år, og ved thymom på 42,4 år [24]. Vi hadde en gjennomsnittsalder ved diagnose på 32,5 år uten thymom og 54,0 år med thymom, altså en enda større forskjell enn anmerket i annen litteratur. 70% av våre pasienter med thymom var over 50 år, og alle over 30 år. Det indikerer en høyere risiko for thymom ved sent debuterende MG. Vi fant også at en noe større andel av kvinnene (33%) enn mennene (20%) hadde thymom. En Norsk studie [10] som ikke fant annen thymus histologi en atrofi ved sent debuterende MG, viser at på tross av ulik histologisk morfologi, hadde sent debuterende MG og MG med thymom samme serologisk profil. Det var høyere prevalens av titin og RyR antistoffer, og lavere AChR antistofftiter enn ved tidlig debuterende MG [10], der det er få med titin antistoffer, og ingen med RyR antistoffer. Titin og RyR antistofftiteret er i tillegg ofte høyt ved alvorlig sykdom [23], og gir redusert effekt av thymektomi når de opptrer ved sen debut [10], det er imidlertid ikke vist ulik alvorlighetsgrad mellom de med og uten titin ved tidlig debut, og RyR antistoffer ble ikke funnet i det hele tatt [23]. Andre har vist at AChR antistoff titeret er likt (59,3) ved thymom og ikke-thymom [24]. Det er også vist at hyperplasi har det høyeste titeret (29,6), mens normal histologi har det laveste (2,7) [9]. I vårt materiale var det ikke målt titin og RyR antistoffer. Vi fant at de med thymom og sen debut hadde det høyeste AChR antistofftiteret på henholdsvis 53 og 71,9, mens de uten thymom og de med normal histologi hadde lavest på henholdsvis 19,6 og 14,4. det var imidlertid vanskelig å finne mønstre antistofftiteret inngikk i.

Når en ser på forbindelsen mellom thymus sin patologi og effekten av thymektomi, er det noen som ikke har kunnet vise noen sammenheng på dette området [8,11,16]. Mens andre har vist en dårlig effekt ved thymom [2,6,7,20,24,28], og den beste ved hyperplasi [6,24,9]. Ved thymom er thymektomi imidlertid indisert av andre grunner. Det er også funnet at de med thymom har en annen patogenese enn de med hyperplasi, noe som kan være med på å forklare den ulike responsen på thymektomi, og også forskjellen i forekomst av autoimmunitet og malignitet [32]. Vi fant at de med thymom hadde ingen eller liten reduksjon av de aller fleste symptomene, og ikke spesielt bra effekt postoperativt på noen av de undersøkte symptomer og faktorer. De fikk den største økningen i bruk av i.v. Ig, hadde den dårligste selvopplevde effekten og langtidseffekten, og var minst tilfredse alt i alt. Ut i fra dette ser vi at thymektomi har dårligere eller ingen effekt på de myastene symptomene ved thymom enn hva den gjennomsnittelig har. Inngrepet hadde imidlertid ikke negativ effekt, og er uansett indisert på grunn av thymomets spredningspotensial.

Ser vi på de med hyperplastisk thymus, fikk de den største reduksjonen i andelen med ekstremitetssymptomer og sykemeldte, og minst økning av andelen med respirasjonssvikt. De var den gruppen som anga mest bedring av tygge- og svelgeproblemene, samt tretthet i armer og ben. I tillegg hadde de en spesielt stor reduksjon i behovet for plasmaferese. På den andre

siden fikk de den minste reduksjonen i andelen med redusert mimikk, og en spesielt liten reduksjon i andelen med tyggeproblemer. De var den eneste gruppen som fikk økning i andelen med ukarakteristisk tretthet. De anga den minste forbedringen av ptose, og fikk spesielt liten reduksjon i andelen som hadde problemer med husarbeid. I tillegg fikk de en spesielt stor økning av prednisolon dosen. Her var det en del avvik på begge sider av gjennomsnittet, men ikke i like stor grad som ved sent debuterende MG. Selv om de fikk større forbedring enn de med thymom, ble det alt i alt verken et spesielt positivt eller negativt resultat, og hyperplastisk thymus inngår dermed ikke som en spesiell indikasjon for thymektomi.

Den siste store histopatologiske gruppen er normalt utseende thymus. De fikk minst reduksjon i andelen med redusert kraft, og problemer med husarbeid. I tillegg meldte de selv om den minste bedringen av tygge- og svelgeproblemene, og tretthet i armer og ben. De fikk også den dårligste langtidseffekten, og var den eneste gruppen med økning i andelen som hadde behov for plasmaferese. På den andre siden fikk de den største reduksjonen i andel med ptose, tale- og tyggeproblemer, ukarakteristisk tretthet, og andelen sykemeldte. De fikk også spesielt stor reduksjon i andelen med redusert mimikk, og var den eneste gruppen som ikke fikk økning i andelen med kompliserte luftveisinfeksjoner. De fikk den minste økningen i andelen med respirasjonssvikt, og var den gruppen som anga størst reduksjonen av ptose og diplopi. I tillegg fikk de den største reduksjonen i kolinesterase hemmer dosen, en spesielt liten økning av kortikosteroid dosen, og hadde ikke behov for i.v. Ig behandling. De fikk spesielt liten forbedring på en del av symptomene, men flere områder der de fikk spesielt god effekt. Dermed var det også her en del variasjon fra gjennomsnittet på begge sider, men normal histologi av thymus indikerer en bra effekt av thymektomien, og er i tillegg den histopatologiske typen som predikerer det beste resultatet. Dette er dermed en indikasjon for thymektomi.

### ***KLINISK EFFEKT***

Etter thymektomi kan en vente at 8-32,5% får total remisjon, 34-62% får remisjon med medikasjon, 18-54,5% får klinisk forbedring (men ikke remisjon), 0-22% forblir uforandret, mens 0-7% forverres [6,8,11,16,24]. Den vanligst årsaken til dødsfall ved MG er i dag tilbakevending av thymom, deretter annen cancer [24]. Det er vist at remisjon forekommer dobbelt så ofte hos thymektomerte som hos ikke-thymektomerte, og at de thymektomerte får en betydelig mindre alvorlig MG enn de ikke-thymektomerte etter operasjonen [23].

Jeg har ingen god forklaring på at vi ikke hadde noen med total remisjon, og at kun én (2,6%) pasient fikk remisjon med medikasjon. I tillegg til denne pasienten, har vi imidlertid hele 71% som ble forbedret. Det ble dermed omtrent den samme andelen som ble bedre i en eller annen grad som i andre studier. Blant de 24% som forble uforandret, var fordelingen av alder og histopatologi lik som resten av populasjonen. Fem av disse brukte flere medikamenter i en dose som skulle gi god effekt. Tre brukte en eller to medisiner, men i lave doser, og en av disse hadde i tillegg redusert medikasjon i forhold til tiden før operasjonen. Det er mulig at disse hadde fått en forbedring av de myastene symptomene dersom medisineren hadde vært optimal. Pasienten som ble forverret, var en mann med thymom og sent debuterende MG, og av en eller annen grunn brukte han ingen medikasjon. Ettersom vi kun undersøkte de som var i live ved studiestart, kan vi ikke si noe om andelen dødsfall, eller om årsaken til disse. De oppgitte andelene i dette avsnittet kan også forandres ved inkludering av de som er døde.

### ***BEHANDLING***

Endring i medikasjonstype og dose kan si noe om effekten av thymektomien. En studie fra Roma i 1999 [24] viser at blant de som ble thymektomert, brukte alle kolinesterasehemmer,

41% kortikosteroider, 10% plasmaferese og 1,7% i.v. Ig før operasjonen. Blant våre pasienter brukte 92% kolinesterasehemmer, 12% kortikosteroider, 16% fikk plasmaferese og 2,7% i.v. Ig, ingen brukte azatioprin eller ciklosporin før thymektomien. Dette kan peke mot en noe mindre bruk av immunsuppresiv behandling, og en noe større bruk av plasmaferese og i.v. Ig her i Norge.

I Tyskland er det vist reduksjon av kolinesterasehemmer og azatioprin dosen i årene etter operasjonen. Samtidig økte kortikosteroid dosen ved stress- eller influensautløst forverring, mest i de 6 første årene, uten noen trend mot lavere dose [16]. Det er velkjent at det i perioder med emosjonelt stress, menstruasjon eller sykdom kan komme forverring [7,8], noe vi også så blant våre pasienter. Noen måtte øke mestinon dosen i perioder med infeksjon eller menstruasjon, og de som fikk respirasjonssvikt uten tilknytning til thymektomien, fikk dette i forbindelse med infeksjon. En norsk studie på tidlig debuterende MG uten thymom, viser ingen nedgang i kolinesterasehemmer dosen etter operasjonen, og ingen forskjell mellom opererte og ikke opererte når det gjaldt dosen. Det var heller ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene når det gjaldt kortikosteroid bruk. Samme studie viste at tretten ganger flere av de thymektomerte fikk plasmaferese, men mest i nær tilslutning til operasjonen [23]. Fra Italia er det vist økt remisjon, men ikke redusert immunsuppresiv behandling, etter thymektomien [33]. Ser en på hele populasjonen med MG i Stockholm, brukte alle utenom de med remisjon kolinesterasehemmer, 29,8% kortikosteroider, 21% azatioprin og 8% ciklosporin [4]. Blant våre pasienter brukte 78% kolinesterasehemmer, 56% kortikosteroider, 19% azatioprin, 9% ciklosporin, 13% plasmaferese, og 11% i.v. Ig etter thymektomien. I forhold til situasjonen før thymektomien, er det reduksjonen i bruk av kolinesterasehemmer, sammen med den store økningen i bruk av immunsuppresjon som utmerker seg. Det er også dette som avviker mest fra funnene i Stockholm. Det peker nå mot en høyere bruk av immunsuppresjon i Norge, dette i motsetning til før operasjonen.

Andelen som brukte kolinesterasehemmer gikk ned, og gjennomsnittelig dose ble redusert med 75%, selv den gruppen som fikk minst reduksjon halverte dosen.

Derimot ble andelen som brukte kortikosteroider tredoblet, og den gjennomsnittelige dosen gikk opp. Her er det viktig å være klar over at kun fire stykker brukte kortikosteroider før thymektomien. Mye av grunnen til dette lave tallet ligger i at pasientene ikke settes på kortikosteroider når det er avgjort at en skal utføre thymektomi. Dersom en kun ser på gruppen som brukte kortikosteroider før thymektomien, og gruppen som brukte det etter, gikk gjennomsnittelig dose ned med 63%, fra 35 til 12,6mg/dag, noe som er et viktig funn. 77% av de som brukte kortikosteroider tok dette annenhver dag. Av disse merket 46% forskjell på dagene de tok kortikosteroider, og dagene de ikke gjorde det. Den store forskjellen det var fra de med thymom og kvinnene der få merket forskjell, til de med hyperplasi der alle merket forskjell er ikke lett å forklare. Noe kan ligge i at de med hyperplasi brukte en lav dose, mens de med thymom og kvinnene brukte en høyere dose.

Gjennomsnittelig dose blant de som brukte azatioprin var 180mg/dag, og fordelingen av de ulike undergruppene var omtrent den samme som resten av populasjonen. Gjennomsnittelig dose hos de som brukte ciklosporin var 117mg/dag. Her var alle kvinner, ellers var også her fordelingen omtrent som gjennomsnittet.

Det er vist at de med sen debut har god effekt av immunsuppresiv behandling, som blir gitt til 75%, mens kun 25% av de med tidlig debut får slik behandling [1]. Hos oss fikk 88% med sen debut, og 54% med tidlig debut immunsuppresiva. Selv det var en høyere andel av unge som fikk immunsuppresiv behandling, var det en klart høyere andel blant de med sen debut. På den andre siden er det vist en redusert respons på kortikosteroider ved thymom [7]. I vårt materiale brukte 89% av de med thymom kortikosteroider, mot 48% av de uten thymom. Dette kan peke mot god effekt av kortikosteroider også ved thymom.

Både før og etter thymektomien var det stor variasjon mellom gruppene i andelen som trengte plasmaferese og i.v. Ig. Gjennomsnittelig andel som gjennomgikk plasmaferese holdt seg stabilt (19% reduksjon), mens gjennomsnittelig andel som fikk i.v. Ig ble nesten fire doblet. Grunnen til den store økningen i i.v. Ig etter thymektomien, skyldes mest sannsynlig av at denne behandlingsformen først har kommet de siste årene.

### **LIVSKVALITET**

MG affiserer pasientens dagligliv i stor grad, og MGFA anbefaler at en inkluderer livskvalitet når en undersøker effekten av thymektomi [21]. Likevel er det et fåtall studier som har kommet inn på dette emnet [16,34]. Den mest grundige studien på området kom fra Italia i 2001 [34]. Den viste at de med MG hadde dårligere livskvalitet enn den italienske befolkningen generelt, og at det ikke var forskjell på livskvaliteten mellom de thymektomerte og de som ikke ble operert. Alle emosjonelt redusert, men var ikke relatert til muskel affeksjonen. Derimot var det negativt påvirket av sykdommens varighet og tidligere thymom, men ble ikke påvirket av terapi. Konklusjonen ble at klinisk undersøkelse og Osserman skala ikke bare var nyttige for å avgjøre graden av muskel defisitt, men korrelerte også med livskvaliteten.

Informasjonen fra journalene i vår studie anga andelen med og uten symptomer, og var vurdert av lege. Spørreskjemaene tok for seg pasientenes opplevelse, og er det nærmeste vi kommer pasientens livskvalitet. Gjennomsnittelig ble "tilfredshet alt i alt", der halvparten scoret 8 eller mer, scoret høyere enn selvopplevd effekt og langtidseffekt. Dette høye scoret tyder på at pasientene har fått det bedre, og stort sett er fornøyde. Påfallende er det at de med thymom scorer lavest på alle tre. Mens mennene og de med sen debut scorer høyest på to hver.

Livskvaliteten er avhengig av å ha noe meningsfullt å gjøre. Sykemeldingsprosenten gikk ned fra 77 til 54%. Selv om det er en reduksjon, er likevel 54% sykemeldte en høy andel, og peker mot at mange fortsatt er hardt rammet og har en redusert funksjonsevne. På dette området var det også stor variasjon mellom gruppene. De med sen debut og mennene hadde 33% sykemelding, mens kvinnen hadde det dobbelte.

Å mestre dagliglivet er viktig, og hele 70% hadde problemer med husarbeid før thymektomien, mens kun 30% hadde dette problemet etter. Dette er en stor forbedring, men det var store variasjoner. Ingen av de med sen debut hadde problemer med husarbeidet, mens så mye som halvparten av kvinnene. Det er også påfallende hvor liten andel av mennene som har problemer, og hvor stor andel av kvinnene som har problemer. Om dette er reelt eller om grunnen ligger i at det er flest kvinner som gjør husarbeid er vanskelig å si. På den andre siden er det færrest menn med redusert kraft både før og etter thymektomien. Om dette også er reelt, eller om det er vanskeligere å få fram en kraftsvekkelse hos en sterk mann enn hos en kvinne er uvisst. For å mestre dagliglivet er også evnen til å tale, tygge og svelge viktig. Disse faktorene fikk en kraftig forbedring, og etter thymektomien scoret halvparten 9 eller mer på disse områdene.

Det å oppleve hjelpeløsheten ved en respirasjonssvikt kan få alvorlige følger. Her var det også de med thymom som hadde høyest andel sammen med de med sen debut.

Hvilke faktorer som folk synes er viktig for livskvaliteten er imidlertid individuelt, og de faktorene vi har trukket fram er ikke like aktuelle og vesentlige for alle. En av pasientene som svarte at å gå i trapper ikke var noe problem, anga senere at det måtte være gelender. Det som er et problem og en funksjonshemming for noen er ikke det for andre. Vi kan ikke gjøre annet en å belyse noen av forholdene vi har fått frem. Uten noen mer spesifikk og strukturert undersøkelse på området, er det umulig å si noe bestemt om livskvaliteten.

## **AVSLUTTENDE BEMERKNINGER**

En retrospektiv studie kan aldri trekke sikre konklusjoner, og når den ikke er casekontrollert, blir det enda mer usikkert. Denne situasjonen har vi her. Den relative viktigheten av operasjon og medikasjon er ikke kjent, heller ikke det naturlige forløpet av MG. En kan da ikke si om bedringen er en effekt av thymektomien, annen medikasjon eller om det er det naturlige forløpet av sykdommen. Imidlertid vet vi at dødeligheten tidligere var over 30% [4, 11]. Andre problemer kommer fordi vi har en journalgjennomgang av journaler andre har tatt opp. Det er her lite gradering og mange ulike legers syn og meninger på symptomalvorlighet. Grundigheten i undersøkelsen variere også sterkt, men ikke minst er det mangel på standardisert testing. Det er ulik lengde på oppfølgingstiden av pasientene, og til tider mangelfull journal. Et annet problem er at noen av pasientene har veldig kort tid fra de blir diagnostisert til de opereres, og har dermed mye lengre tid etterpå for å erverve og oppdage symptomer og hendelser. Vi prøvde å lage spørreskjemaet så entydig som mulig, men det ble likevel ikke bra nok. I forbindelse med sykemelding, ble ikke uføretrygd spesifisert. Dermed svarte noen at de ikke var sykemeldt når de var uføretrygdet, noe som også er riktig.

For å få en mer pålitelig studie, kunne en gjennomføre en kontrollert randomisert prospektiv undersøkelse, og standardisere den medisinske terapien for alle pasientene. Klassifisering og gradering er også viktig slik at en får så lite subjektivitet som mulig. Uten å ha gjort noen beregninger, synes vi det ser ut til å være en høy dødelighet blant pasientene med MG på RH. En vet at thymom kan komme tilbake [22], og at det er høy forekomst av multiple neoplasmer ved thymom. En kan ikke utelukke at noe av dette er sekundært til behandling, men det er sterke indisier på at det ikke er MG eller dens behandling som er risikofaktoren for neoplasmene, men tilstedeværelsen av thymom [22,27]. En kan heller ikke utelukke at pasienter uten thymom har overdødelighet på grunn av behandlingen. En burde derfor inkludere også de døde, finne dødsårsak og se på levealder for denne gruppen. Den siste tiden er det satt mer og mer fokus på livskvalitet, og er et område det burde gjøres mer arbeid på.

## **KONKLUSJON**

Alle studier som undersøker effekten av thymektomi ved MG møter ulike begrensninger og problemer. Samtidig er det begrensninger i muligheten en har til å sammenlikne resultater fra ulike studier. Vi hadde en retrospektiv ikke-randomisert ikke-kontrollert studie med journalgjennomgang, og et lite materiale. En stor ulempe er at vi ikke vet noe om de som er døde.

Det var økt forekomst av annen autoimmun sykdom, spesielt hos kvinnene. Likevel ligger det en klar disposisjon hos de resterende. Tidlig debuterende MG gir høy sannsynlighet for hyperplastisk thymus, mens sen debut gir høyere risiko for thymom.

Vi fant en tendens til at gruppene med lavt AChR antistofftiter før thymektomien var hardest rammet av MG, og at de med høyt titer var minst rammet. Utenom dette var det ingen korrelasjon mellom antistofftiter og symptomalvorlighet eller bedring etter thymektomien.

Ingen av pasientene fikk komplett remisjon, men 73,6% fikk en eller annen grad av forbedring. Thymektomien hadde best effekt på tygge- og taleproblemene, og på ekstremitets-symptomene der det ble den største reduksjonen i andelen med symptomer, og på diplopi der det kom den største bedringen. Dårligst effekt ble det på hosteproblemene der det kom en økning, og tretthet i armer og ben som fikk den minste bedringen.

Det ble en reduksjon i andelen som brukte kolinesterasehemmer, og gjennomsnittelig dose ble redusert. Samtidig ble det en økning i andelen som brukte immunsuppressiva, der kortikosteroider var det mest brukte. Det ble en økning i andelen som brukte kortikosteroider, men gjennomsnittelig dose hos de som brukte det før og etter ble mer enn halvert. Andelen som fikk plasmaferese holdt seg noenlunde stabil. Derimot ble andelen som fikk i.v. Ig firedoblet, mest sannsynlig fordi denne behandlingsformen først har blitt etablert de siste årene.

Resultatene våre peker i retning av at AChR antistofftiteret, symptomvarighet før operasjon, thymus hyperplasi, og det å være kvinne ikke predikerer effekten av thymektomien, og inngår derfor ikke i vurderingen av indikasjonene og kontraindikasjonene for thymektomi. Ved sen debut må en vurdere individuelt etter hvilke symptomer pasienten har. Dette fordi effekten varierer mye mellom de ulike symptomene. Det å være mann eller ha normal histologi av thymus kan se ut til å påvirke effekten positivt. Det er viktig i en studie som dette å være klar over at det ofte er de som er hardest rammet av MG som thymektomeres. En kjenner ikke det naturlige forløpet av sykdommen, så en bedring kan enten skyldes behandlingen eller være sykdommens natur. Derimot vet vi at dødeligheten var over 30% for en del tiår tilbake. Det kan derfor se ut til at thymektomi ved MG har effekt, men i ulik grad i nærmere bestemte undergrupper.

Vi har ikke undersøkt livskvaliteten spesifikt, men belyst faktorer vi mener kan ha betydning. Ut fra dette kan det virke som om den er bedret etter thymektomien, men her er det viktig å gjøre mer spesifikke og strukturerte undersøkelser.

## REFERANSER

1. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Thymektomi og muskelantistoffer ved myasthenia gravis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 5: 629-31.
2. Lorenzen I, Bendixen G, Hansen HE. *Medicinsk Kompendium*, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999; 2: 2662-5.
3. Souan ML, Geffard M, Vieillemarange J, Lebrun-Grandie P, Orgogozo JM. Anti-Acetylcholine Antibodies and the Pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 423-39.
4. Kalb B, Matell G, Pirskanan R, Lambe M. Epidemiology of Myasthenia gravis: A Population-Based Study in Stokholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 221-5.
5. Phillips LH. II. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology* 2004; 24: 17-20.
6. Budd JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller JI Jr. Predictors of Outcome in Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 197-202.
7. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The Course of Myasthenia Gravis and Therapies Affecting Outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 472-99.
8. Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, Bendick PJ, Glover JL. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Arch Surg* 1993; 128: 855-862.
9. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP et al. The Role of the Thymus in Myasthenia Gravis: Immunohistological and Immunological Studies in 115 Cases. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 50-70.
10. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie OG, Aarli JA. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 55-61.
11. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart JR et al. Thymectomy for the Myasthenia Gravis Patient: Factors Influencing Outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334-8.
12. Jaretzki A. III, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the Management of Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology* 2004; 24: 49-62.
13. Carandina-Maffei R, Nucci A, Marques JFC. Jr., Roveri EG et al. Plasmapheresis in the treatment of Myasthenia gravis. Retrospective study of 26 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2-B): 391-395.
14. Diòszeghy P, Mechler F, Soltész P, Kun K. Plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 271.

15. Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA* 2004; 291: 2367-2375.
16. Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskötter T, Izbicki JR. Long-Term Outcome and Quality of Life After Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Surg* 1996; 224(2): 225-232.
17. Blalock A, Manson MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110: 544-61.
18. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases. *J Thorac Surg* 1944; 13: 316-39.
19. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune Myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7-15.
20. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828-1829.
21. Jaretzki A. III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminiski HJ, Keeseey JC et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55: 16-23.
22. Evoli A, Minisci C, Di Dchini C, Marsili F, Punzi C, Batocchi AP et al. Thymoma in patients with MG. Characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002; 59: 1844-1850.
23. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Aarli JA. Thymectomy in Nonthymoma Early-Onset Myasthenia gravis in Correlation with Disease Severity and Muscle Auto-antibodies. *Eur Neurol* 2003; 49: 210-17.
24. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Rocca GD, Antonini G et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1999; 15: 621-25.
25. Monden Y, Fujii Y, Masaoka A. Clinical Characteristics of Myasthenia Gravis with Other Autoimmune Diseases. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 876-78.
26. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pépin JM, Rochester, Minn. The spectrum of Diseases Associated With Thymoma. *Arch Intern Med* 1974; 134: 374-79.
27. Welsh JS, Wilkins KB, Green R, Bulkley G, Askin F, Diener-West M et al. Association Between Thymoma and Second Neoplasms. *JAMA* 2000; 283: 1142-43.
28. Scadding GK, Havard CW, Lange MJ, Domb I. The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis (abstract). *J Neur Neurosurg Psych* 1985; 48: 401-6.
29. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Della Rocca G, Antonini G et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 621-5.
30. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7-15.
31. Kufe DW, Pallock RE, Weichselbaum RR, Bast RC. Jr, Gansler TS et al. *Cancer Medicine* 6. BC Decker Inc 2003; 2: 1467-74.
32. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Schalke B, Nix W, Kiefer R et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000; 96: 3872-79.
33. Evoli A, Batocchi AP, Lino M, Tonali P. Thymectomy for early-onset myasthenia gravis: a case-control study. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 270.
34. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliendo P, Mazza S, Padua R, Tonali P. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol Sci* 2001; 22: 363-69.